UNIVERSITÉ PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1973 N° 147

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

François LE GAGNEUX

Né le 12 Janvier 1948 à Dakar

Présentée et soutenue publiquement le

SYNDROME DE LYELL

A propos de huit observations

Président de Thèse : Monsieur J. LASSNER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

UNIVERSITÉ PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

François LE GAGNEUX

Né le 12 Janvier 1948 à Dakar

Présentée et soutenue publiquement le

SYNDROME DE LYELL

A propos de huit observations

Président de Thèse : Monsieur J. LASSNER (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS 6e

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents

A ma femme

A ma soeur

A ma famille et à tous mes amis

A Monsieur le Professeur Jean LASSNER

Maître de conférence

Chef de département d'Anesthésie de la

Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal

Officier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre national du Mérite

Il nous a fait l'honneur de présider notre thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre extrême gratitude.

A notre jury

A Monsieur le Docteur SAINT-MAURICE

Il m'a inspiré le sujet de ce travail et par ses conseils bienveillants a guidé son élaboration.

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur LAVERDAN
Monsieur le Professeur POSTEL
Monsieur le Professeur GOULON
Monsieur le Professeur ABOULKER
Monsieur le Professeur MINKOWSKI
Monsieur le Professeur PICHOT
Monsieur le Professeur LASSNER

SYNDROME DE LYELL.

A propos de huit observations

-:-

- I -
INTRODUCTION
-:-

Depuis la description d'une épidermolyse bulleuse toxique ou "TOXIC EPIDERMAN NECROLYSIS" par LYELL en 1956, syndrome qui porte maintenant son nom, plus de quatre cent observations ont été publiées.

Entre mars 1969 et mai 1973, sept malades présententant ce syndrome ont été admis au Centre des Brûlés de l'Hôpital Cochin, et un huitième à l'Hôpital Américain. Il nous aparu intéressant de réunir dans cette thèse ces huit observations et d'exposer les nombreux problèmes rencontrés.

Déclenché le plus souvent par l'absorption de substances chimiques ou médicamenteuses, le syndrome de LYELL risque de voir sa fréquence augmenter, étant donnée l'utilisation de plus en plus importante de produits de synthèse.

°°°

- II -

HISTORIQUE

-:-

En 1956, Allan LYELL d'Aberdeen publie dans le "British Medical Journal of Dermatology" sous le nom de "TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS" quatre cas d'érythrodermie bulleuse desquamative dont l'origine paraît être médicamenteuse. LYELL, lui-même, indique que ce syndrome quoique rare, avait déjà été décrit sous d'autres dénominations.

Ainsi A.P. BROCQ en 1921 semble avoir publié le premier cas, le dénommant "PEMPHIGUS MALIN AIGU A BULLES EXTENSIVES", et R. DEBRE en 1939 décrit trois cas d' "ERYTHRODERMIE AVEC HYPERDERMOLYSE". La même année GUZMAN fait apparaître une observation de toxidermie bulleuse. Quant à R. DEGOS, il est le premier à mettre en évidence les troubles hématologiques.

Après la publication de LYELL, les observations vont se multiplier, contribuant à préciser le syndrome et ses frontières nosologiques. En particulier : de nombreuses formes du nourrisson ou de l'enfant sont rapportées, par CATTO, BEYER, SCERRATO... Les lésions histologiques sont fort bien décrites par A. BAZEX, tandis que les manifestations oculaires font l'objet d'une thèse (G. DECROIX en 1967).

.°.

- III -

TABLEAU CLINIQUE
DU SYNDROME DE LYELL

-:-

Le syndrome de LYELL est une érythrodermie bulleuse desquamative toxique qui peut survenir à tout âge, avec une plus grande fréquence chez l'enfant et l'adolescent. On retrouve souvent chez ces malades, des antécédents allergiques à traduction cutanée.

Ce syndrome a une répartition géographique mondiale et touche également les deux sexes. Il est généralement déclenché par la prise d'une substance médicamenteuse quelques jours avant le début des troubles.

Il s'agit donc d'une maladie iatrogène.

1 - Les prodromes :

Ces prodromes sont extrêmement variables :

- angine avec ou sans dysphagie,
- diarrhée, vomissements,
- céphalée,
- altération inexpliquée de l'état général,
- poussée thermique,
- douleurs lombaires.

Mais si MARTIN-BEARE par exemple attache une grande importance à ces prodromes, un grand nombre d'auteurs, devant l'extrême variabilité de ces signes, pensent qu'ils sont indépendants du syndrome de LYELL, et qu'ils n'ont fait que motiver une prise de médicament.

Plus intéressantes semblent être les sensations de cuisson cutanée associées à du prurit qui précèderaient de peu la phase d'état.

2 - La phase d'état :

Cette phase est marquée par la succession de deux périodes :

A° - Le stade maculaire :

Ce stade se caractérise par l'apparition soudaine de macules rouges, cramoisies. Cette éruption scarlatiniforme, parfois purpurique, débute sur la face antérieure du tronc, et des membres supérieurs, se généralisant rapidement en prenant l'aspect de larges placards de contours irréguliers, lie de vin, séparés par des intervalles de peau saine. Elle respecte pratiquement toujours le cuir chevelu. Le visage est bouffi, les paupières oedématiées, le malade se plaignant de larmoiement, de cuisson, de sensation de corps étranger oculaire.

Cet érythème, prurigineux, extrêmement douloureux, atteint en quelques heures son extension maximale, pouvant dans les formes graves ne laisser que de rares espaces de peau saine.

A cette atteinte des téguments s'ajoute celle des muqueuses, réalisant un énanthème rouge intense de la cavité buccale, celui-ci s'accompagne d'un oedème des lèvres qui sont, fendillées, Les orifices narinaires sont fissurés. Une dysphagie pouvant rendre toute alimentation impossible, apparaît avec un décalage de 24 à 48 heures.

L'oedème des cordes vocales peut donner parfois une voix éteinte au malade. Les signes conjonctivaux sont pratiquement constants, nous les reverrons en même temps que les signes oculaires.

Les autres muqueuses peuvent aussi participer au tableau clinique :

- les muqueuses génitales, cramoisies, sont douloureuses, avec parfois une leucorrhée ou un écoulement uréthral.
- les muqueuses digestives ou pulmonaires peuvent également être touchées.

B° - Phase d'épidermolyse :

En quelques jours, voire quelques heures, le tableau se complète : on assiste à l'apparition sur les éléments maculaires, de bulles contenant un liquide citrin, peu abondant. La simple pression décolle l'épiderme du derme créant ainsi une nouvelle bulle, le poids du drap suffit parfois réalisant le signe de NIKOLSKI. Ces bulles s'aggrandissent, confluent et finissent par crever, laissant le derme à nu. Au niveau des extrêmités de larges lambeaux d'épiderme partent en doigt de gant, faisant ressembler le malade à un écorché vif.

A ce stade, la douleur est atroce. Le malade prostré, asthénique, parfois comateux, la température à 39,40°, se présente alors comme un grand brûlé, un ébouillanté fébrile. La peau froissée, ridée, décollée, semble plaquée sur un corps trop petit pour elle ; il en est de même pour la muqueuse buccale. La dysphagie, majeure, impose l'alimentation par voie parentérale.

En quelques jours, la chute du poids est importante. A ce stade la complication principale est représentée par la surinfection qui ne peut être prévenue que difficilement. Le pronostic en dépend en bonne partie. En effet, les portes d'entrées sont multiples : le derme mis à nu, les muqueuses oculaires, digestives, pulmonaires, génitales, les cathéters mis en place pour les perfusions, les sondes.

3 - L'évolution

A - La forme favorable :

Cette évolution a été constatée 163 fois sur les 277 cas relevés par F. DANIOU en 1970.

On assiste dans cette forme à un arrêt brusque de l'épidermolyse, l'épiderme se répare en un à deux mois, restant cependant pigmenté, parallèlement l'état général s'améliore, on observe une reprise du poids, de la force musculaire.

C'est à ce stade qu'on assiste à la chute des ongles. Leur repousse est difficile, incomplète, laissant persister une dystrophie caractérisée par de petits ongles striés.Tandis qu'un périonyxis se développe parfois secondairement.

Paradoxalement le malade perd ses cheveux alors que ceux ci, ainsi que le cuir chevelu, avaient été épargnés durant la phase d'état. Leur repousse se fera d'ailleurs parfaitement.

B - La forme grave, le plus souvent mortelle :

Cette forme s'observe dans plus du tiers des cas publiés. L'état général s'altère et dans un tableau de prostration de coma, de grandes perturbations humorales et de surinfection, l'évolution est en règle rapidement mortelle.

C - La forme suraiguë mortelle :

Une brutale poussée d'épidermolyse, avec un état général qui se dégrade très rapidement entraînent la mort en quelques jours, voir en quelques heures.

D - Les formes à rechutes :

Un des malades de LYELL a présenté cinq récidives. Quant à G. DECROIX il relève sur 211 observations 39 cas de récidives. Celles-ci peuvent survenir après une nouvelle exposition au produit en cause, mais parfois il s'agit d'une autre substance.

°°°

- IV -

LES FORMES CLINIQUES

-:-

Ces formes cliniques sont en fait crées par les complications.

1 - LES FORMES AVEC MANIFESTATIONS OCULAIRES :

De très nombreux auteurs, devant l'extrême fréquence et la richesse des signes oculo-palpébraux, en font une caractéristique du syndrome de LYELL. Il nous a paru plus juste de les classer au chapitre des complications.

Ces formes ont été particulièrement étudiées par G. DECROIX avec les conseils du Professeur L. PAUFIQUE.

A - A la période aigüe du syndrome :

a) les signes palpébraux :

Il existe un érythème, suivi rapidement d'une tuméfaction des paupières, qui peut, par son ampleur dans les formes graves, gêner l'examen oculaire. Puis les bulles apparaissent qui vont bientôt se crever. L'épithélium palpébral desquame. Les bords libres des paupières ont tendance à s'accoler, ils se nécrosent même parfois.

b) les signes conjonctivaux :

Ces signes sont pratiquement constants. Alors qu'au tout début de la maladie, les malades se plaignent de picotements,

de sensation de cuisson oculaire, de corps étranger, on constate une conjonctive infiltrée, hyperhémiée ; le chémosis est fréquent.

Si des bulles apparaissent, on peut voir se développer des ulcérations à fausses membranes d'où s'écoule un suintement sérohématique.

c) Les signes cornéens :

Les lésions cornéennes peuvent comprendre :

- des lésions épithéliales à type d'oedème puis l'épithélium cornéen desquame, le malade accusant alors d'importants signes fonctionnels :
  - photophobie intense,
  - larmoiements abondants,
  - sensibilité oculaire augmentée,
  - blépharospasme, parfois.
- des ulcères cornéens, qui succèdent souvent aux lésions épithéliales, réalisent la complication majeure. Leur gravité est liée :
  - à la surinfection presque constante,
  - au risque de perforation cornéenne, faisant ainsi communiquer la chambre antérieure de l'oeil avec l'extérieur.

B - Au stade des séquelles oculaires

a) les séquelles palpébrales :

Les lésions cutanées cicatrisent en ne laissant persister qu'une dyschromie et une légère fibrose. On peut assister, après les atteintes du bord libre des paupières à l'apparition de cils néoformés, blancs, très fins qui sont souvent gênants pour le malade car ils viennent irriter la cornée ; ils nécessitent de ce fait un traitement particulier.

On peut parfois observer une encoche de la bordure ciliaire quand il y a eu nécrose du bord libre palpébral.

b) les séquelles conjonctivales

Sont surtout représentées par des symblépharons qu'ils soient totaux ou partiels.

Mais on peut aussi noter des brides au niveau des culs-de-sac, parfois une fibrose rétractile diffuse.

c) Les séquelles lacrymales :

- le xérosis est très fréquent. Il représente un élément important du pronostic oculaire car il accentue les lésions épithéliales ; et peut être responsable de kératoconjonctivites sèches.
  Ce xérosis peut être objectivé par le test de SCHRIMER.

- la disparition des points lacrymaux ne peut compenser qu'en partie le xérosis.

d) Les séquelles cornéennes :

Il s'agit d'opacités ou taies qui représentent les cicatrices des ulcères cornéens de la période aigüe avec parfois un amincissement de la cornée ; une vascularisation de celle-ci entraîne son opacification qui réduit fortement l'acuité visuelle.

e) Au total :

L'importance des séquelles oculaires est très variable :

- soit restitution ad integrum si l'atteinte a été minime,
- soit simples synéchies conjonctivales avec brides et entropion qui ne compromettent que légèrement la fonction visuelle.

- soit dans les cas graves xérosis et atteinte cornéenne qui réduisent fortement l'acuité visuelle, et même risquent d'aboutir à la cécité bilatérale.

2 - LES FORMES AVEC ATTEINTE DIGESTIVE :

Si, lors des prodromes, nausées, vomissements ou diarrhée sont fréquents, à la phase d'état les signes digestifs sont relativement rares :

- parfois une hépatomégalie transitoire, avec, à l'autopsie, dans l'observation de LAUGIER : une nécrose lobulaire avec discrète stéatose perilobulaire proche des lésions observées chez les grands brûlés.

- des hémorragies digestives dues à une ulcération de la muqueuse ont certes été décrites ; mais à l'heure actuelle, où la corticothérapie reste l'une des bases du traitement, il est bien difficile devant un tel symptôme survenant en cours d'évolution de faire la part de ce qui revient au syndrome de LYELL et de ce qui revient à la thérapeutique.

3 - LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES :

Les complications pulmonaires sont des bronchopneumonies, traduction d'une localisation pulmonaire du syndrome ou bien d'une surinfection.

4 - LES MANIFESTATIONS RENALES :

Quand ils existent, les troubles rénaux sont très variables : albuminurie transitoire, ou atteinte plus sévère, dans un cas sur cinq, avec albuminurie, hématurie, cylindrurie, et élévation de l'urée sanguine qui en fait n'est souvent que la

traduction d'une insuffisance d'apport hydrique.

5 - LES AUTRES ATTEINTES :

Des constatations faites à l'autopsie, il est parfois difficile de faire la part de ce qui appartient au syndrome de LYELL et de ce qui est lié aux complications. On a ainsi décrit des atteintes médullaires, et des atteintes surrénales (BEYER et MONTAGNENI).

°°°

- V -

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

-:-

Un certain nombre d'examens complémentaires sont importants à plusieurs titres :

- ils précisent le diagnostic pour les cas frontières avec des syndromes voisins,
- ils contribuent parfois à l'établissement du pronostic,
- enfin, ils permettent de suivre l'évolution.

1 - La numération formule sanguine :

a) Le nombre des hématies :

La numération des hématies est rarement modifiée dans d'importantes proportions.

b) Le nombre des leucocytes :

Une leucocytose, souvent importante, est observée au début du syndrome de LYELL. Puis, très rapidement le nombre des leucocytes diminue et on assiste à l'installation d'une leucopénie parfois importante. Dans un deuxième stade la surinfection provoquera une hyperleucocytose.

Mais les globules blancs sont également modifiés en qualité, et l'on note fréquemment :

- la présence de formes jeunes,
- la présence de cellules histioïdes,
- et surtout une monocytose presque constante.

Cette leucopénie et cette monocytose doivent être consi-

dérées comme des signes fondamentaux du syndrome de LYELL.

c) Le nombre des plaquettes :

Alors que la numération des plaquettes avait été normale dans les observations publiées, C. SAINT-MAURICE, en février 1973, à l'occasion d'une réunion de Chirurgiens Plasticiens consacrée aux brûlures, attira le premier l'attention sur les modifications du nombre des plaquettes au cours du syndrome de LYELL.

Il semble bien, en effet, qu'il y ait une thrombopénie apparaissant vers le 4ème jour avec, parfois une deuxième chute à l'occasion d'une nouvelle poussée d'épidermolyse. Le taux des plaquettes remonte très rapidement ce qui explique qu'il ait pu passer inaperçu. La numération des plaquettes devra donc être quotidienne pendant toute l'évolution.

Cette thrombopénie pourrait s'expliquer par une consommation des plaquettes, due à la formation de microcaillots dans la région épidermique où siègent les décollements.

La baisse du nombre des plaquettes est associée à une baisse du fibrinogène signalé (en 1961) par HURIEZ et DESMONS. Il s'agirait donc d'un syndrome de consommation.

En faveur de cette hypothèse, nous avons pu constater chez l'une de nos malades, des zones bien circonscrites d'interruption de la circulation au niveau des malléoles, des mains et des coudes, qui ont régressé spontanément en quelques jours. Ces zones d'ischémie seraient la conséquence d'une gêne considérable de la circulation au niveau des capillaires.

2 - L'examen de la moelle osseuse :

Les myelogrammes ont été peu pratiqués, mais ils ont

permis de mettre en évidence :

- une érythropoïese peu touchée,
- une réaction hyperplaquettogène fréquente avec multiplication des éléments de la série mégacaryocitaire,
- une diminution parfois importante des éléments de la lignée granulocytaire.

3 - Le ionogramme :

Certes, la création d'un troisième secteur dans les bulles, peut entraîner, comme chez les brûlés, de graves perturbations hydroélectrolytiques. Mais la thérapeutique précoce visant à une rééquilibration, les ionogrammes seront le plus souvent normaux pendant l'évolution ; il faudra cependant les répéter quotidiennement (de même que la protidémie et que l'hématocrite) pour surveiller l'efficacité du traitement.

4 - Les autres examens :

L'électrophorèse des protéines montre souvent une baisse de l'albumine et une augmentation des α_1, α_2 et γ globulines.

La vitesse de sédimentation est toujours augmentée.

La glycémie, en général est normale, cependant, les corticoïdes à forte dose qui font partie du traitement, provoquent une hyperglycémie.

D'innombrables dosages biologiques ont été réalisés : fer sérique, uricémie, lipidémie, transaminases, test au Latex, exploration de la fonction hépatique, étude du liquide céphalorachidien...

Ils ont tous été dans les limites de la normale.

5 - Les examens bactériologiques :

La surinfection pratiquement constante explique la grande variabilité des germes retrouvés par les différents prélèvements.

Parmi les plus fréquents citons :
Escherichia Coli, Colibacille, Protéus, Moraxella Lwolfi.

Mais surtout le staphylocoque est en cause dans un cas sur deux. Il est d'ailleurs à noter que les anglo-saxons font de ce germe la cause même du syndrome de LYELL.

Des recherches virales ont également été pratiquées. M. MONTASTIER a réussi à mettre en évidence des inclusions cytoplasmiques virales, et dans le sérum, des anticorps spécifiques de ces inclusions. D'autres travaux sont venus confirmer ces résultats.

6 - Au niveau des bulles :

La cytologie montre une prédominance de lymphocytes et de monocytes avec parfois une forte proportion d'eosinophiles.

L'examen chimique met en évidence un liquide citrin serofibrineux Rivalta positif.

7 - Etude anatomopathologique :

a) La peau :

LYELL le premier, insista sur l'importance de la biopsie qui permet dans un grand nombre de cas de différencier ce syndrome de tableaux voisins cliniquement. Dans trois de ses cas, il retrouve les mêmes lésions de nécrose des cellules épidermiques :

- soit sur toute la hauteur,
- soit à la partie supérieure de l'épiderme.

A. BAZEX et ses collaborateurs ont pu faire, en 1961,des biopsies à divers moments de l'évolution, et l'on doit considérer leur description comme fondamentale. Schématiquement l'évolution des lésions cutanées est la suivante :

- 1er stade : on observe une rupture entre derme et épiderme. Les cellules de la basale disloquée se chargent de granulations de mélanine.

- 2ème stade : l'épiderme se nécrose progressivement en commençant par les couches les plus profondes. Parfois une bulle strictement intraépidermique se développe.

- 3ème stade : la nécrose de l'épiderme est totale au niveau des lésions.

Tous les auteurs soulignent le contraste entre l'atteinte de l'épiderme et l'intégrité plus ou moins complète du derme.

Dans la sérosité du décollement, entre l'épiderme et le derme on ne retrouve ni cellules d'acantholyse ni exocytose à polynucléaires. Le derme est intact ou ne présente que de minimes et fugaces modifications à type de vasodilatation capillaire.

b) Les viscères :

En dehors des lésions cutanées, un certain nombre d'autopsies n'ont pu montrer que peu de modifications ; il s'agit surtout, en fait, de lésions crées par les complications, le plus souvent infectieuses ; l'exemple le plus frappant étant la troisième observation de LYELL où l'on retrouvait une glomérulonéphrite associée à une pyélite et à un abcès du cerveau.

Au niveau du foie, nous avons déjà vu que l'hépatomégalie est fréquente. LAUGIER a pu observer des lésions hépatiques à type de stéatose périlobulaire associée à une nécrose centrolobulaire.

8 - Les tests immunologiques :

Deux sortes de tests ont essayé de mettre en évidence un conflit antigène-anticorps au cours de syndrome de LYELL, le rôle d'antigène étant joué par le médicament ou la substance chimique dont on retrouve souvent la prise peu avant le début.

a) Le test de SHELLEY proposé en 1961 :

Ce test est basé sur la dégranulation des noyaux de cellules basophiles du sang mises après centrifugation au contact d'un sérum contenant l'antigène suspect. Ce test peut être direct (c'est le plus sûr) ou bien indirect, avec les cellules basophiles du sang de lapin.

b) Le test de HALPERN :

Ce test est basé sur l'hémoagglutination des hématies de lapin, cherchant à doser in vitro les anticorps circulant dans le sérum par dilution progressive de celui-ci.

Le test de SHELLEY est encore grevé de nombreux aléas techniques ; le test de HALPERN, plus sûr, a été peu utilisé dans les syndromes de LYELL.

c) Le test de transformation lymphoblastique devrait pouvoir être utilisé pour mettre en évidence le produit responsable avec plus de certitude.

° ° °

- VI -

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

-:-

Le syndrome de LYELL se rapproche par bien des points d'un certain nombre de maladies, avec lesquelles il a d'ailleurs été longtemps confondu.

Certes la plupart des cas sont maintenant généralement reconnus, mais il existe des formes atypiques dans leur symptomatologie ou leur évolution, et il est parfois bien difficile de le différencier d'un certain nombre de dermatoses bulleuses.

1 - Le Pemphigus Vulgaire :

Il ressemble peu au syndrome de LYELL sauf dans ses formes bulleuses graves et évoluées. Il s'en différencie toutefois par :

- ses bulles apparaissant en peau saine, par poussées successives et qui se dessèchent rapidement,
- son histologie montrant un clivage intre épidermique, sans nécrose ; il existe d'autre part une acantholyse cellulaire,
- son évolution, beaucoup plus longue.

2 - Le pemphigus subaigu malin à bulles extensives :

Cette affection décrite par A. BROCQ en 1910 semble être une forme évolutive du Pemphygus vulgaire. Et s'il peut prêter parfois à confusion, il diffère cependant du syndrome de LYELL

par son évolution :

- ce n'est qu'après plusieurs semaines (6 à 8) qu'apparaissent la baisse de l'état général, l'amaigrissement, l'hyperpyréxie.

3 - Le Pemphigus aigu fébrile grave :

Encore appelée maladie de NODET (1880) ou maladie des bouchers, cette affection, rare et grave, ne touche que des sujets en contact avec les corps d'animaux morts ou avec du fumier. On retrouve chez ces sujets la notion d'une petite plaie, quinze jours à un mois avant le début de la maladie. Au tableau dermatologique s'associent des signes infectieux sévères : température à 40°, frissons mais il n'y a pas de localisation viscérale, et aucun germe n'a pu être mis en évidence (en dehors des surinfections survenant après quelques jours d'évolution).

Sur le plan dermatologique le pemph gus aigu fébrile grave se différencie cependant du syndrome de LYELL par un certain nombre de caractères :

- l'éruption est disséminée touchant en particulier le cuir chevelu,
- les bulles apparaissent sur des taches érythémateuses rouge vifs et les recouvrent totalement, laissant en crevant de larges surfaces érodées ;
- les lésions muqueuses sont discrètes et peu fréquentes,
- l'histologie, encore discutée, montre certes, une bulle intra épidermique sans acantholyse mais aussi des bulles intra-dermiques avec des infiltrats à polynucléaires envahissant l'épiderme (X. VILLANOVA).

4 - La maladie de DURHING-BROCQ :

Cette maladie se différencie par ses caractères cliniques et histologiques du syndrome de LYELL.

- sensibilité anormale des malades à l'iode sans que l'on puisse parler de terrain allergique,
- fréquente éosinophilie du liquide des bulles, en rapport avec une éosinophilie sanguine,
- histologiquement, il s'agit d'une bulle sous épidermique dont le plafond est constitué par l'épiderme intact, il n'y a ni nécrose, ni acantholyse de celui-ci.

5 - Les toxidermies bulleuses médicamenteuses :

Un certain nombre de substances peuvent provoquer l'apparition de bulles cutanées : bromure, iodure, antipyrines, barbituriques, sulfamides, phénolphtaléine.

Si ce point les rapporche du syndrome de LYELL, les tableaux réalisés sont variables avec la nature du produit, le plus souvent il s'agit de quelques bulles localisées sur une partie du corps, mais on rencontre parfois des éruptions bulleuses d'évolution grave, voire mortelle.

6 - L'érythème polymorphe :

Apparemment bien différente du syndrome de LYELL, cette dermatose saisonnière touche surtout les adolescents et les adultes jeunes, les récidives sont fréquentes. On en distingue deux formes :

- l'infectieuse avec baisse de l'état général et hyperpyréxie,
- l'autre, apyrétique est dite "ambulatoire".

Les lésions dermatologiques, qu'elles soient érythémato-bulleuses ou vésiculo-bulleuses, réalisent le plus souvent une image typique en "cocarde". Les lésions muqueuses sont discrètes dans cette forme bénigne. Histologiquement, il s'agit d'une bulle sous épidermique, l'épiderme se détachant en bloc du corps papillaire, il n'y a pas d'acantholyse, par contre le corps muqueux présente des signes de nécrose.

Mais que les signes cutanés et muqueux deviennent plus intenses, et l'on se trouve en présence du tableau décrit en 1922 par A.M. STEVENS et F.C. JOHNSON, et qui porte depuis leur nom. Quant au syndrome de RENDU-FIESSINGER il est maintenant pratiquement confondu avec le syndrome de STEVENS JOHNSON.

Et si nous insistons particulièrement sur ce syndrome c'est que les frontières nosologiques entre syndrome de LYELL, érythème polymorphe et syndrome de STEVENS JOHNSON sont particulièrement difficiles, voir impossible à définir.

- Cliniquement cette maladie saisonnière, volontiers récidivante touche surtout les sujets jeunes, de sexe masculin (3 fois sur 4). Le début, brutal est marqué par l'importance des signes généraux : fièvre à 40°, tachycardie, céphalées, myalgies, asthénie, troubles digestifs, vomissements, diarrhée, angine, rhinopharingite.

Trois ou quatre jours plus tard, apparaissent les lésions cutanéo-muqueuses.

L'éruption cutanée, à type d'érythème polymorphe,maculo papuleuse ou bulleuse, de distribution variable, manque dans un cas sur trois.

Par contre, les lésions muqueuses sont majeures et constantes.

a) elles sont dominées par la stomatite :

On observe des Vésicules et des bulles confluentes ; rapidement ces lésions, saignantes et douloureuses se recouvrent secondairement d'un enduit pseudo-membraneux. Les lèvres sont oedématiées, craquelées, ulcérées, la dysphagie est le plus souvent majeure, la toux, la dyspnée, la dysponie par lésions laryngées, trachéales ou bronchique sont fréquentes, responsables, dans bon nombre de cas des syndromes broncho-pneumoniques observés.

b) les lésions oculaires sont pratiquement constantes. Précoces, ces lésions atteingnent toujours la conjonctive à la phase aigue, celle-ci pouvant passer par trois stades :

- catarrhal,
- purulent,
- pseudo-membraneux.

Des lésions cornéennes ont été observées secondairement à type d'ulcère ou de xerosis, voire même de perforation.

c) les lésions génitales ou anales sont moins fréquentes que la stomatite ou la conjonctivite. Il s'agit d'une éruption vésiculo-bulleuse siégeant au niveau des orifices et on observe des écoulement d'aspect purulent mais amicrobien. Les séquelles sont rares, à ce niveau.

Quant à l'étiologie elle reste encore à définir et pose les mêmes problèmes que pour le syndrome de LYELL :

- des virus ont été découverts (APC en particulier),
- une prise médicamenteuse a été parfois retrouvée (beaucoup moins souvent que dans les syndromes de LYELL)
- la théorie allergique est soutenue par la plupart des auteurs.

Sur le plan histologique les lésions sont presque identiques :

Et nombreux sont les auteurs (BAZEX, LANG et WALKER, MONTAGNANI, BUREAU et BARRIERE) qui considèrent actuellement que le syndrome de LYELL et le syndrome de STEVENS JOHNSON ne sont que des formes d'intensité différente de la même affection. Il en est d'ailleurs de même pour deux autres affections : la Dermato Stomatite de BAADER et la maladie de RITTER Von RITTERSHAIN encore appelée dermatite exfoliatrice du nouveau-né.

.°.

- VII -

ETIOPATHOGENIE

-:-

L'Etiopathogénie du syndrome de LYELL reste encore mal élucidée, et depuis plusieurs années différentes théories ont été proposées sans que l'une ou l'autre s'impose définitivement.

1 - Les théories infectieuses :

A - La théorie bactérienne :

La cause bactérienne est difficile à prouver : comment faire la part de ce qui revient à la surinfection, comment expliquer la grande variabilité des germes retrouvés ?

Il faut cependant souligner l'extrême fréquence du staphylocoque que ce soit :

- dans le liquide des bulles,
- les hémocultures,
- les expectorations,
- le culot urinaire,
- les lésions oculaires ou génitales.

Nous l'avons retrouvé trois fois sur huit dans notre série.

Rappelons que ce germe sécrète :
- une coagulase,
- une fibrinolysine,

- une hyaluronidase pouvant s'attaquer à la substance fondamentale du derme,
- et enfin une toxine antigénique hémolysant les globules rouges.

De nombreux auteurs anglo-saxons en font d'ailleurs la cause même du syndrome de LYELL, mais comment expliquer les observations où aucun germe n'a pu être retrouvé ?

B - L'hypothèse virale :

Elle a été évoquée plus récemment, s'appuyant sur les recherches de MONTASTIER. Cet auteur, travaillant sur des frottis de lésion d'épidermolyse a réalisé des ensemencements et des inoculations, et après plusieurs passages successifs, a réussi à isoler un virus transmissible en série, et à observer des inclusions virales dans les cellules. Ces travaux ont été confirmés par la suite, notamment par F.P. MERKLEN en 1967.

S. VERDAEGER et ses collaborateurs ont pu, d'autre part constater dans le sang d'un malade présentant un syndrome de LYELL "un taux de positivité élevé et une courbe de taux des anticorps démonstrative d'une infection contemporaine à virus APC". Et plusieurs autres observations ont confirmé ces résultats. Mais ceux-ci sont encore trop parcellaires pour en tirer une conclusion définitive.

2 - La théorie toxique :

Cette théorie fut proposée par LYELL dans sa publication princeps dont le titre même : Toxic Epidermal Necrolysis, est évocateur. LYELL pensait qu'une substance toxique frappait électivement l'épiderme. Et il est certain que l'interrogatoire retrouve souvent la prise d'un médicament quelques jours avant le début du syndrome. En général cette substance est banale et la

dose absorbée est parfois faible.

Mais rapidement de nombreux auteurs viendront mettre en doute cette théorie :

- il existe en effet des syndromes de LYELL sans que l'on retrouve la moindre prise de médicament ou de substance chimique,
- il existe d'autre part, des cas survenant chez des nourrissons de quelques jours qui n'ont pris eux aussi aucun médicament, et dont les mères n'avaient suivi aucun traitement pendant leur grossesse.

3 - La théorie enzymatique génétique :

DEBRE, LAMY, et LAMOTTE ont émis l'hypothèse qu'il s'agit peut être d'un mécanisme enzymatique d'origine génétique et le syndrome de LYELL traduirait une intolérance médicamenteuse constitutionnelle par déficit enzymatique héréditaire.

Mais les carences enzymatiques se transmettent génétiquement et l'on devrait retrouver des familles où le syndrome de LYELL est particulièrement fréquent ; ce qui n'a jamais été le cas. Cette hypothèse a eu cependant le mérite de mettre l'accent sur le rôle du terrain prédisposé.

4 - La théorie allergique :

Cette théorie a été invoquée dès 1959 par W. SOLTERMANN devant l'intervalle libre ou période de sensibilisation séparant la prise du médicament et le début des troubles. Cette théorie s'appuie sur des arguments de poids :

- on retrouve souvent des antécédents allergiques à manifestations cutanées ou un terrain particulier : eczéma,

asthme, allergie médicamenteuse,
- les récidives sont possibles,
- enfin, plusieurs auteurs, VANKOS, CORRICIATI ont pratiqué, une fois la période aigue passée, un test épidermique avec le produit incriminé et ont pu ainsi déclencher une réponse positive, parfois même violente à type de : "cyanose du visage, oedème palpébral, nausées,dyspnée, tachycardie et hypotension".

Les tests immunologiques seraient un argument de poids pour la défense de cette théorie, mais ils se heurtent, nous l'avons vu, à un certain nombre d'aléas techniques rendant leur interprétation difficile, ou bien ne sont pas encore entrés dans la pratique courante.

La théorie allergique repose donc sur des bases solides et complète sur certains points, la théorie enzymatique constitutionnelle. Mais, il existe des syndromes de LYELL, sans prise préalable de substance chimique, et chez ces malades la nature du sensibilateur reste bien mystérieuse.

Parmi les produits incriminés, un groupe domine :

a) les sulfamides qui sont en cause dans près de la moitié des cas, que leur action soit hypoglycémiante, diurétique ou anti-infectieuse, et l'on peut citer, en particulier : glybutamide, sulfadiazine, sulfathiazol, sulfamerazine, sulfaméthoxypiridazine, sulfaméthoxazole, sulfaméthoxydiazine...

b) parmi les autres produits :
on retrouve de nombreux antalgiques ou anti-inflammatoires, dérivés en particulier de la pyrazolidine-phénylbutazone, de l'acide acétylsalicylique, de l'amydopyrine...

- viennent ensuite les antibiotiques : caphalotine, péni-

cilline, streptomycine, chloramphénicol, tétracycline, colistine, spiramycine.

- enfin, des produits aussi variés que le chlorambucil, l'éphédrine, le phénobarbital, la phénindione, la péthidine...

Dans nos huit observations nous avons retrouvé :

- deux fois un agent antibactérien (tétracycline et isoniazide),
- pour une de nos malades un dérivé pyrazolé anti-inflammatoire et un myorésulutif, la chlormézanone,
- deux fois la sulfaméthoxydiazine,
- et trois fois un produit associant sulfaméthoxazole et triméthoprime.

Toutefois, plusieurs des malades avaient également absorbé d'autres médicaments avant le début de la maladie. Ces substances, vitamine B6, lincomycine, bacitracine...ne sont pas réputés épidermotoxiques.

°°°

- VIII -

LE TRAITEMENT

-:-

Comme chez les brûlés, le traitement est avant tout symptomatique.

1 - Suppression des médicaments :

Il faut supprimer la ou les drogues suspectes d'avoir déclenché le syndrome, de même que celles de formules chimiques voisines, et éviter toute administration de produit allergisant.

2 - Les soins locaux :

La qualité des soins, le matériel employé, le personnel entraîné, justifient presque à eux seuls le séjour du malade dans un service spécialisé. Les centres de brûlés répondent à ces exigences. Il faut pouvoir disposer en particulier :

- de draps stérilisés,
- d'un matelas anti-escarres,
- d'une tente à oxygène.

Si, au début, l'abstention thérapeutique doit être la règle ; au stade de décollement on pourra utiliser des pansements de tulle gras à l'exclusion de toute substance qui pourrait provoquer une réaction allergique. Pour la face on peut confectionner un masque en compresses vaselinées.

Si l'utilité des bains n'est plus à démontrer chez les brûlés, chez les sujets présentant un syndrome de LYELL ils peuvent favoriser l'extension du décollement épidermique. Pour la même raison les manipulations de ces malades seront réduites au strict minimum, et avec la plus grande douceur.

3 - La rééquilibration hydroélectrolytique :

La rééquilibration hydroélectrolytique doit être entreprise le plus tôt possible. La création des bulles crée en effet dans l'organisme un troisième secteur liquidien entraînant ainsi de grandes perturbations hydroélectrolytiques. Elle a permis à elle seule de diminuer considérablement la mortalité du syndrome de LYELL. Des ionogrammes répétés permettront de suivre au mieux l'efficacité de la thérapeutique.

4 - L'alimentation :

L'alimentation pose un problème important chez les malades présentant un syndrome de LYELL, étant donné :

- la perte de poids extrêmement rapide,
- l'hypercatabolisme de ce type de malade,
- leur dysphagie importante.

Si la voie intra veineuse s'impose au début, d'autant qu'il est nécessaire d'assurer une rééquilibration hydroélectrolytique cette période devra être la plus brève possible, relayée très vite par les apports per os car les risques septicémiques dus au maintien prolongé d'un cathéter intra veineux sont considérables chez de tels malades.

Il est capital de leur faire comprendre l'importance des apports per os et la nécessité de supprimer la voie veineuse. Il s'agit donc de convaincre les malades de surmonter leur

dysphagie, ce qui a été toujours possible dans notre série. L'alimentation se faisant sous forme de préparationsdiététiques à haut pouvoir calorique car il faut apporter un minimum de trois mille calories par jour.

Le recours à une sonde gastrique irritante pour des muqueuses fragilisées ne pouvant se justifier qu'en cas d'échec de l'alimentation volontaire.

5 - Le traitement anti-infectieux :

Etant donné la relative brièveté de la période critique du syndrome de LYELL, et l'extrême fréquence des surinfections le recours systématique à des doses massives d'antibiotiques est recommandé par tous les auteurs. C'est l'attitude que nous avons adoptée.

Mais on est cependant en droit de se demander, dans quelle mesure une telle attitude se justifie, et s'il ne serait pas préférable de n'y recourir qu'en cas d'absolue nécessité.

De toute façon les prélèvements bactériologiques seront répétés tout au long de l'évolution, les antibiogrammes permettant de choisir au mieux les antibiotiques. Ceux-ci seront administrés par voie générale, en rejetant formellement la voie intra musculaire mais parfois instillés localement, notamment au niveau oculaire.

6 - La corticothérapie :

Le recours aux corticoïdes a été utilisé par de nombreux auteurs en raison d'un certain nombre de ses propriétés :

- action anti inflammatoire,
- action anti allergique,

- action anti exsudative capillaire s'opposant à la vasodilatation capillaire et à l'extravasation plasmatique.

Son opportunité ne nous paraît pas certaine car la corticothérapie nous semble avoir plus d'inconvénients que d'avantages : les effets bénéfiques ne sont obtenus qu'au prix d'une aggravation des risques infectieux et hémorragiques.

Il est évident qu'à partir du moment ou une corticothérapie a été décidée, la couverture antibiotique en est le complément indispensable. Actuellement les doses de corticoïdes administrées sont nettement inférieures à celles utilisées chez les premiers malades, et il a été envisagé de ne plus les considérer comme faisant partie intégrante du traitement.

7 - Le traitement des complications :

Il s'agit en fait de celui des complications oculaires. Nous avons vu en effet que l'atteinte viscérale était discrète et peu durable. Le traitement des complications ophtalmologiques a été particulièrement étudié par le Professeur PAUFIQUE et exposé dans la thèse de G. DECROIX.

A - A la phase aiguë du syndrome de LYELL :

Le traitement est surtout médical :
- prévention et traitement de la surinfection,
- prévention des brides conjonctivales,
- protection de la cornée qui est fragilisée par les lésions palpébrales ou même par l'atteinte épithéliale cornéenne.

Une tarsorraphie est parfois nécessaire devant une ulcération torpide.

B - A la phase séquellaire

a) Le traitement chirurgical des lésions conjonctivales :

Il peut comporter :

- la suppression des brides et des symbléparons avec parfois greffe de muqueuse buccale, le greffon devant être le plus mince possible (PAUFIQUE).

- l'ablation des kystes séreux.

b) Le traitement des lésions palpébrales :

Ce traitement est pratiqué en même temps que celui de la conjonctive ou dans un deuxième temps.

- celui de l'entropion est chirurgical,
- celui des nécroses palpébrales est justiciable d'une plastie,
- les cils néoformés seront électrocoagulés sous microscope pour éviter toute irritation de la cornée.
- le xérosis sera traité :
  - . soit par utilisation de collyres mouillants (hyaluronidase, méthylcellulose),
  - . soit par occlusion des points lacrymaux,
  - . scit par dérivation du canal de Sténon.

c) Le traitement de la cornée :

Ce traitement ne peut être envisagé qu'après celui des autres lésions, diverses techniques chirurgicales sont possibles :

- kératoplastie lamellaire,
- kératoplastie perforante,
- la greffe bouchon.

°°°

- IX -

OBSERVATIONS

-:-

Observation n°1 :

Mme...C., Fernande, âgée de 64 ans, présentant un hypopituitarisme avec hypoglycémie était traitée par :

- 30 cg d'hydrocortizone
- 10 cg de thyroboline par jour.

Fin février 1969, elle est hospitalisée à Lagny pour un bilan cardiovasculaire ; pendant son séjour la température atteint rapidement 39° et il lui est prescrit :

- un dérivé de la tétracycline (Hexacycline) ®
- un dérivé hypnotique de la série des benzodiazépines (Mogadon) ®

Quarante huit heures après le début de ce traitement, la malade présente une éruption bulleuse sur le thorax, qui s'étend par la suite aux cuisses et aux fesses, l'étendue des lésions représente 22% de la surface corporelle. Malgré l'arrêt du traitement, il se produit un décollement dermo épidermique, sans atteinte des muqueuses, et la malade est adressée au Centre des Brûlés de Cochin.

La malade est en état de choc, sa température à 39°, les lésions ne se sont pas étendues, dès son arrivée Mme C..., est baignée, rééquilibrée sur le plan hydroélectrolytique, et les doses de corticoïdes sont nettement augmentées.

Rapidement l'état de choc disparaît, les constantes biologiques reviennent à la normale (elles n'étaient que modérément perturbées) et la cicatrisation des lésions sera obtenue en quelques jours. La malade sortira sans séquelles.

o

Observation n°2 :

Madame L..., Léonide, âgée de 71 ans, est hospitalisée fin mars 1971 à l'hôpital de Versailles pour un syndrome hyperpyrétique d'apparition brutale, et on lui prescrit :

- de l'Eusaprim ®
  (sulfaméthoxazole + triméthoprime),
- de la lincomycine.

Vingt quatre heures après le début de ce traitement, la malade présente une éruption bulleuse atteignant surtout le thorax, la racine des membres et les fesses, l'étendue des lésions représente 66% de la surface corporelle. Il n'y a pas d'atteinte des muqueuses.

Madame L... est transférée alors dans le Centre des brûlés de Cochin. L'interrogatoire permet de retrouver chez cette malade des antécédents allergiques à traduction cutanée remontant à quelques années, il n'a pas été possible de retrouver la nature du produit en cause.

La malade est baignée, placée sous tente à oxygène, rééquilibrée pendant trois jours sur le plan hydroélectrolytique, et mise aux antibiotiques ainsi qu'aux corticoïdes. Rapidement les signes cutanés vont commencer à regresser, et la guérison, sans séquelles sera obtenue en quatre semaines.

Les seuls faits notables sur le plan biologique ont été:

- un staphylocoque doré, et un streptocoque retrouvés par des prélèvements de lésion cutanée,
- une hyperleucocytose persistante pendant 5 jours,
- un chiffre de plaquettes de 170.000 au 6ème jour d'évolution.

°

Observation n°3 :

Mademoiselle C..., Thérèse, âgée de 12 ans, reçoit pour un syndrome hyperpyrétique survenu trois semaines après une vaccination anti-variolique :

- de la sulfametoxydiazine.

Vingt quatre heures après le début de ce traitement, la malade présente une éruption bulleuse touchant le tronc, les bras, les cuisses, la tête et le cou, l'étendue des lésions représentant 75% de la surface corporelle et la malade est adressée au Dr. TUBIANA.

La température est à 40°, outre la peau, les muqueuses buccales, génitales et oculaires sont touchées, et la dysphagie, intense empêche toute alimentation par voie orale, on observe en outre un syndrome de déshydratation globale.

Le traitement immédiatement instauré associe :

- une rééquilibration hydroélectrolytique,
- une antibiothérapie comportant de la Céphaloridine et de la Nystatine
- des corticoïdes,

Et l'évolution sera rapidement favorable ; la température est normale au 3ème jour, l'alimentation par voie buccale est reprise au 7ème jour, les signes cutanés régressent, et la malade sort après 32 jours d'hospitalisation. Il faut noter qu'une ulcération cornéenne se développera peu après sa sortie, laissant par la suite des séquelles oculaires, alors qu'au cours de l'hospitalisation, la malade n'avait présenté qu'une atteinte de la conjonctive.

Sur le plan biologique, nous avons pu noter :

- une leucopénie avec 4.600 globules blancs à J 3, 2.600 à J 4 puis retour rapide à la normale.
- une thrombopénie avec 84.000 plaquettes à J 3, 65.000 à J 4, puis retour rapide à la normale.
- un Pyocyanique au niveau des lésions cutanées et un Streptocoque Viridans dans la gorge.

°

Observation n°4 :

Madame C..., Appoline, âgée de 17 ans est adressée le 26 décembre 1971 par le service de Dermatologie du Professeur TOURAINE au service des Brûlés de Cochin.

Cette malade avait reçu pour un syndrome d'allure grippale :

- du Bactium ® associant
  Sulfaméthaxazote et trimetoprime,
- une tétracycline (Hexacycline) ®
- de la bacitracine,

Quarante huit heures après le début de ce traitement, la malade présente une éruption bulleuse touchant la face, le

tronc, les épaules et la partie supérieure des bras, l'étendue des lésions représente 65% de la surface corporelle. Il existe, en outre, une hémorragie sous conjonctivale sans atteinte cornéenne.

Le traitement instauré comporte :

- un bain,
- une rééquilibration hydroélectrolytique,
- une antibiothérapie sous forme de Céphalotine,
- une corticothérapie,
- un traitement local comportant une pommade à l'auréomycine pour la peau, et un collyre à la tétracycline.

La rééquilibration hydroélectrolytique devra être poursuivie jusqu'au 10ème jour, l'alimentation étant assurée à partir du 6ème jour par une sonde gastrique. La guérison, des lésions sera acquise en deux semaines, la laryngite et l'oedème des lèvres persistant un peu plus, tandis que la chute des ongles surviendra à la 4ème semaine.

Nous avons pu observer sur le plan biologique :

- une thrombopénie avec 95.000 plaquettes à J 3, 45.000 à J 4, puis retour rapide à la normale,
- une discrète leucopénie avec 5.000 globules blancs à J 2,
- la persistance prolongée d'un streptocoque D au niveau de la gorge.

o

Observation n°5 :

Mademoiselle L..., Laurence, âgée de 16 ans présentant des

lombalgies était traitée par :

- un myorésolutif (Supotran)® la chlormézanone,
- un anti-inflammatoire de la série des pyrazinobutazones (Carudol)®.

Cinq jours après, la malade présente un érythème bulleux qui se généralise rapidement malgré l'arrêt du traitement et la mise aux antibiotiques associés à une corticothérapie.

Après un court séjour à l'Hôpital de Compiègne, Mademoiselle L..., est transférée dans le service des Brûlés de Cochin le 19 décembre 1971.

La température est à 40°, l'étendue des lésions cutanées représente 95% de la surface corporelle ; il s'y associe une atteinte de la muqueuse buccale, et au niveau oculaire il existe une conjonctivite bilatérale sans atteinte de la cornée. L'interrogatoire retrouve un accident allergique bénin à manifestation cutanée après absorption de Métampicilline® en 1971.

Devant l'étendue considérable des lésions cutanées, on décide de ne faire ni bain ni pansement par crainte des manipulations qu'ils impliquent, la malade est mise sous tente à oxygène et le traitement instauré comprend :

- rééquilibration hydroélectrolytique à base d'Albumine, de glucose à 5 et 10%, de bicarbonates, et des électrolytes,
- une antibiothérapie comportant céfalotine et gentamycine,
- une corticothérapie avec du Solumédrol® (methylprednisolone)
- une protection de la cornée au moyen d'un collyre à la néomycine.

Le 4ème jour, les lésions sont recouvertes de pansements gras aux antibiotiques. L'alimentation per os est reprise au neuvième jour, permettant un apport calorique suffisant.

Il persistait encore une dysphagie importante, mais nous avons réussi à persuader Mademoiselle L..., de la surmonter, en raison de phénomènes inflammatoires apparus à proximité du cathéter fémoral mis en place dès le premier jour. La mise en culture de celui-ci a permis d'isoler du Pyocyanique.

Le cinquième jour des plaques cutanées blanchâtres de un à deux centimètres de diamètre sont apparues au niveau des malléoles, des mains et des coudes, évoquant une vasoconstriction localisée, ces troubles ne s'amenderont que lentement.

Le vingtième jour la guérison est pratiquement complète au niveau cutané, et la malade sort après trente jours d'hospitalisation. La chute des ongles débutera peu après, mettant trois semaines à se compléter, et il reste encore des séquelles à ce niveau.

A titre d'exemple nous avons reporté sur un tableau les principaux résultats biologiques obtenus chez cette malade. On peut surtout en retenir :

- une leucopénie avec 2.100 globules blancs à J3 suivie par une hyperleucocytose,
- une monocytose (12%)à J2),
- un chiffre de plaquettes à 130.000 à JI,
- des prélèvements bactériens d'abord négatifs, puis qui montreront :
  - . un streptocoque D,
  - . un Pyocyanique,
  - . un Protéus,
  - . une Moraxella.

	Globules blancs	Neutro-philes	Mono-cytes	Globules rouges	Plaquettes
20/2	2.800	62%	5%	3.500.000	133.000
21	3.400			3.450.000	235.000
22	2.100	65%	12%	3.420.000	328.000
23	3.500			3.950.000	300.000
24	5.000	55%	9%	3.820.000	396.000
25	6.500			3.750.000	368.000
26	5.300			3.890.000	420.000
28	8.800			3.650.000	315.000
29	7.800	82%	6%	3.860.000	124.000
2/3	11.900	75%	3%	4.310.000	245.000
4/3	9.900			3.820.000	270.000

TABLEAU I

Evolution de la numération formule sanguine

	Urée	glycémie	Na+	K+	Cl^-	CO_3H^-	Protides	T. de Prothrombine
20/2	0,25	1,25					76	
21	0,30	1,55	139	4,3	106	22	55	
22	0,35	1,30	140	4,1	106	23	54	
23	0,40	1,10	139	3,7	104	24	53	
24	0,45	1,30	138	4,1	101	22,5	52	60%
25	0,30	1,35	134	4,3	101	22	55	
26	0,30	1,55	134	3,8	97	25	57	80%
28	0,40	1,75	138	4,4	97	28	56	
29	0,35	1,70	135	4	97	25	56	
2/3	0,30	0,80	139	4,3	94	30	61	71%
4/3	0,30	1,20	135	4,2	94	31	60	

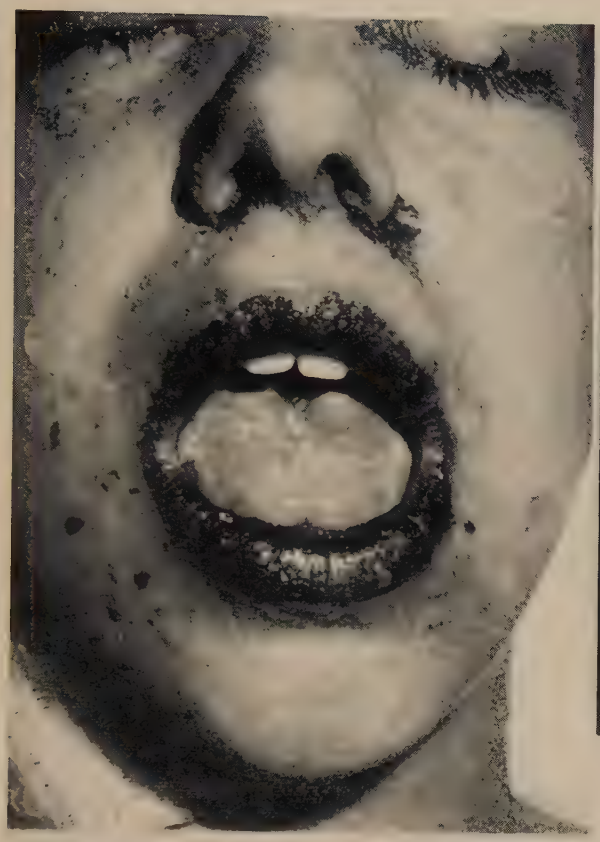
TABLEAU II

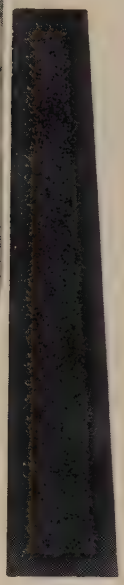
Evolution des examens sanguins

	Urée (g/5)	Na+(meq/j)	K+(meq/j)	Cl^-(meq/j)
20/2	29			
21	23	180	45	190
22	23	21	42	63
23	26	100	25	81
24	13	67	37	52
25	31	102	51	127
26		80	57	104
28	31	135	78	146
29	30	100	56	125
2/3	25	28	84	42

TABLEAU III

Evolution des examens urinaires





Observation n°6 :

Madame F..., Odette, âgée de 32 ans, entre dans le service des Brûlés de Cochin le 29.6.1972, adressée par l'Hôpital de Saint-Lô.

Cette malade avait présenté quinze jours avant un syndrome d'allure grippale et il lui avait été prescrit :

- du sulfaméthoxydiazine.

Six jours après le début de ce traitement, apparaît une éruption bulleuse touchant la face, le thorax, les membres inférieurs et la partie supérieure des bras.

A son arrivée dans le service, l'étendue des lésions d'épidermolyse représente 53% de la surface corporelle,il existe d'autre part une atteinte des culs de sac conjonctivaux et des muqueuses buccales et vaginales ; la température est à 39°. La malade n'est pas baignée, et le traitement entrepris comporte :

- une rééquilibration hydroélectrique,
- une antibiothérapie : gentamycine et céphaloridine,
- une corticothérapie : méthylprednisolone,
- au niveau oculaire : chloramphenicol,
- pour la muqueuse buccale qui est le siège d'une vaste érosion saignant au moindre contact : bains de bouche boratés et pastilles de parethoxycaïne.

La température restera élevée pendant quatre jours, ne cédant qu'avec l'ablation du catheter mis en place pour la rééquilibration hydroélectrique. La mise en culture de ce cathéter et quatre hémocultures ont permis de mettre en évidence un staphylocoque doré. On peut noter que le même germe

avait été isolé dans le liquide d'une bulle dès le premier jour.

Nous avons pu constater sur le plan biologique :

- une leucopénie avec 4.000 globules blancs suivie après quelques jours par une hyperleucocytose.
- 140.000 plaquettes à JI, chiffre qui reviendra très rapidement à la normale.

°

Observation n°7 :

Monsieur B..., Thierry, âgé de 27 ans, est adressé au service des Brûlés de Cochin le 20 avril 1973. Ce malade arrive de l'Hôpital de Douala et a fait un court séjour dans le service de réanimation du Professeur MONTSALLIER.

A la suite d'une infection urinaire à Colibacille, Monsieur B..., reçoit d'abord sans succès de la Pristinamycine® pendant 10 jours, puis du Bactrim® (sulfamethoscazole + trimethoprime). C'est au dixième jour de ce nouveau traitement qu'apparaissent les troubles.

- prurit au niveau des testicules,
- le lendemain : érythème des paupières et des bourses,
- éruption bulleuse qui s'étend rapidement, associée à une dysphagie à une stomatite et à une conjonctivite, la température est à 39°,

Le malade reçoit des antibiotiques et des corticoïdes, et il est rapatrié en France.

A son arrivée dans le service, la température est à 37°5,

les lésions cutanées touchant la face, le tronc, le scrotum et la racine des membres, représentent 65% de la surface corporelle, avec au niveau des muqueuses :

- une uréthrite,
- une hyperhémie conjonctivale sans atteinte cornéenne,
- une atteinte de la muqueuse buccale.

Le malade n'est pas baigné, et le traitement entrepris comporte :

- une rééquilibration hydroélectrolytique,
- une antibiothérapie, gentamycine et cefalotine,
- une corticothérapie : methylprednisolone,
- des soins locaux au niveau oculaire et buccal.

L'évolution, d'abord marquée par une nouvelle progression des lésions cutanées au cinquième jour de l'hospitalisation, sera par la suite, rapidement favorable ; la rééquilibration hydroélectrolytique étant remplacée au 4ème jour par l'alimentation per os.

Et le malade sort, sans séquelles après 32 jours d'hospitalisation.

Nous avons pu constater sur le plan biologique :

- une leucopénie avec 4.900 globules blancs au premier jour, suivie rapidement d'une hyperleucocytose,
- un chiffre de plaquettes et une crase sanguine sensiblement normales, mais le malade n'est arrivé dans le service qu'au 5ème jour d'évolution,
- des prélèvements bactériologiques, qui après une Moraxella glucidolytica au niveau des lésions cutanées, ont mis en évidence par la suite un staphylocoque doré, un straptocoque D

une Klebsiella.

o

Observation n°8 :

Monsieur O..., âgé de 20 ans, originaire du Mali, présentant une tuberculose pulmonaire, a été traité pendant un an à l'hôpital de la Pitié, et il en sort en mars 1973 avec une thérapeutique comportant :

- du Rimifon® (isoniazide)
- du Becilan® (pyridaxine)

L'érythrodermie bulleuse débute un mois après, touchant le thorax et le dos. Ce n'est qu'après quinze jours d'évolution que le malade consulte à l'hôpital de la Pitié qui l'adresse au service des Brûlés de Cochin.

Monsieur O..., est apyrétique, l'étendue des lésions représente 22% de la surface corporelle. La thérapeutique entreprise comporte :

- des antibiotiques : cefalotine et gentamycine,
- des corticoïdes : methylprednisclone.

Puis ce malade est transféré dans le service du Professeur HEWITT car la faible extension des lésions et le bon état général du malade ne justifient pas son séjour en service spécialisé.

Les examens complémentaires pratiqués n'ont pas montré d'anomalies notables, par contre, une biopsie cutanée a permis d'observer " des secteurs de décollement ou de nécrose de coagulation peu profondes intéressant les plans épidermiques su-

perficiels. Les secteurs clivés comprennent en outre quelques amas de polynucléaires altérés ; les couches basales sont peu remaniées. Il n'existe au niveau du derme que de rares infiltrats lymphocytaires périannexiels.

Soit des lésions épidermiques superficielles compatibles avec un syndrome de LYELL peu accusé". Dr. FOREST.

°.°

- X -

RESULTATS

-:-

Les huit cas de syndrome de LYELL que nous avons été amenés à étudier font ressortir un certain nombre de points communs.

En premier lieu tous nos malades ont absorbé un ou des médicaments, dans les jours précédant le début des troubles, et qui paraissent avoir joué le rôle de facteur déclenchant ; il semble que les produits en cause ont été :

- 5 fois un sulfamide,
- 2 fois un agent antibactérien,
- pour un cas un myorésulutif ou un anti-inflammatoire.

Après un délai de un à dix jours (avec une exception de un mois) ; le début du syndrome est en général aigu, et le tableau clinique se complète rapidement :

- des lésions d'épidermolyse bulleuse atteignaient :
  - . pour deux cas 25% de la surface corporelle,
  - . pour cinq cas 65% environ de la surface corporelle,
  - . pour un cas 95% de la surface corporelle.

- l'atteinte des muqueuses oculaires et buccales a été fréquente (5 fois)
  - . la muqueuse génitale étant atteinte deux fois sur huit.

- sept de nos malades étaient fébriles et nous avons pu observer lors de leur arrivée : un état de choc, une déshydratation globale et en cours d'hospitalisation une septicémie à Staphylocoque Doré. Les troubles ont d'ailleurs régressé assez rapidement.

Parmi les examens biologiques, les principales anomalies ont été :

- une leucopénie,
- une thrombopénie

retrouvés chez six de nos malades, en règle, pendant les trois premiers jours ; il faut cependant noter qu'un examen précoce n'a pas pu être pratiqué chez les deux autres malades ; il semble donc bien que ces deux anomalies, font partie intégrante des signes biologiques caractéristiques du syndrome de LYELL. Une monocytose discrète n'a pu être notée que deux fois. Quant aux examens bactériologiques, ils ont permis de retrouver, à un stade précoce une Moraxella deux fois et trois fois un staphylocoque. Les ionogrammes sanguins et urinaires la protidémie, répétés quotidiennement ont permis de suivre l'efficacité de la rééquilibration hydroélectrolytique.

L'évolution a été favorable pour nos huit cas, nous n'avons pas observé de complications digestives ou pulmonaires, encore qu'une dysphagie importante ait retardé pour plusieurs malades la reprise de l'alimentation par voie orale.

La période critique, pendant laquelle une rééquilibration hydroélectrolytique s'est avérée indispensable a duré de 4 à 9 jours. Enfin, deux de nos malades ont présenté des séquelles: l'une au niveau des ongles, l'autre a développé une ulcération cornéenne.

Quant au traitement, il associait sur le plan général :

- une rééquilibration hydroélectrolytique comportant :

  . de l'albumine,
  . du sérum glucosé à 10%,
  . du sérum glucosé à 5%,
  . du bicarbonate,
  . et des électrolytes.

- une antibiothérapie,
- une corticothérapie.

Sur le plan local, nous nous sommes efforcés d'être aussi peu agressif que possible,

- en évitant d'avoir recours aux sondes gastriques qui risquent de traumatiser une muqueuse déjà fragilisée,

- en ne gardant qu'un minimum de temps les cathéters mis en place à l'arrivée des malades. Malgré les conditions rigoureuses d'asepsie observées lors de leur installation, nous avons pu observer une mise en culture des cathéter faisant apparaître un Pyocyanique, et une septicémie à Staphylocoque Doré dont le point de départ était une lymphangite.

- en supprimant les bains à l'arrivée, attitude qui était la règle, comme chez les brûlés, pour nos premiers malades. En effet, ces bains de par leur fait même et par les manipulations qu'ils impliquent, risquent d'aggraver le décollement dermo-épidermique. D'autre part, au niveau des lésions cutanées, la peau, même séparée du derme, fait en quelque sorte office de pansement greffe, du moins pendant les premiers jours.

- en plaçant les malades sous tente à oxygène, car nous y voyons un certain nombre d'avantages : celle-ci isole le malade, elle contribue à assécher les lésions et à faire bais-

ser la température des sujets fébriles.

- enfin, pour les lésions oculaires nous nous sommes servis de deux produits : d'une pommade à l'auréomycine, et d'une pommade antiseptique et calmante dont la composition est la suivante :

Violet cristallisé	0,01 g
Bleu de Méthylène	0,01 g
Chlorydrate de Procaïne	3 g
Acide Borique	0,5 g

°°°

- XI -

CONCLUSIONS
-:-

Caractérisé par une épidermolyse bulleuse toxique, le syndrome de LYELL est une maladie iatrogène dont la mortalité s'élève à près de 41% d'après la statistique de F. DANIOU en 1970.

Il s'agit d'une affection rare, touchant les téguments et les muqueuses qui pose un certain nombre de problèmes, notamment celui de son étiologie. Dans les huit cas étudiés, une absorption de médicaments réputés comme pouvant provoquer un syndrome de LYELL a toujours été constatée. Cinq des huit malades avaient pris un sulfamide.

Aucune thérapeutique étiologique n'ayant été décrite, le traitement employé s'efforçait d'éviter les complications : c'est ainsi que nous avons supprimé les bains qui risquent d'accentuer le décollement dermo-épidermique et donc d'augmenter le pourcentage de surface découverte.

La thérapeutique générale est restée symptomatique, associant la rééquilibration hydroélectrolytique et la lutte contre l'infection. Les corticoïdes ont été employés avec une posologie variant de 4 à 1,7 mg/kg/j de méthylprednisolone, leur efficacité n'a pas été démontrée et l'on peut donc mettre en doute leur opportunité dans le traitement du syndrome de LYELL.

Dans les huit cas rapportés, la survie a été obtenue

pratiquement sans séquelles, en dehors d'une malade ayant présenté une ulcération cornéenne, alors que pour les 277 cas de littérature colligés par DANIOU en 1970, la mortalité a été de 41 pour cent.

Bien que notre série ne comporte que huit observations, nous avons effectué des calculs statistiques qui nous ont montré que les deux échantillons de malades différaient de façon significative.

Il nous semble donc que l'absence de décès chez nos malades n'est pas imputable à une répartition favorable due au hasard et que ce résultat doit être attribué en partie du moins, au fait que ces malades ont été traités dans un Centre de Brûlés habitué aux problèmes posés par l'absence de revêtement cutané, aux risques infectieux et à la réanimation.

Le transport des malades présentant un syndrome de LYELL dans un Centre de Brûlés nous paraît souhaitable. Il doit être précoce, car c'est dans les premiers jours que les soins spécialisés sont le plus utiles ; cette période de soins intensifs n'a duré qu'un maximum de 9 jours chez notre malade atteinte à 95%.

°°°

Vu :

Le Président :

Signé : J. LASSNER

Vu :

Le Doyen :

Signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

AMBLARD P., R. IMBERT, DUGOIS P., DESHORS G.
Syndrome de Lyell d'une extrême précocité par spiramycine.
Bull. Soc. Fr. Derm. 1969, 76, n°1, p. 120-121.

AUBERTIN E., AUBERTIN J., VERIN P., APARICCIO M.
Syndrome de Lyell, guérison avec séquelles oculaires.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1966, 73, 61.

BANSILLON
Communication à la Soc. d'Anest.Analg. Réa. 2 cas de syndrome de Lyell.
1973.

BAZEX A., SALVADOR B., DUPRE A., PARENT M. et CHRISTOL B.
Maladie de Lyell, ses rapports avec la maladie de Stevens Johnson.
Bull. Soc. Fra. Derm. Syph. 1962, 69, 1. 106-109.

BAZEX A., DUPRE A., PARENT M., CHRISTOL B.
Syndrome de Lyel après butazolidine, guérison, séquelles oculaires graves.
Discussion clinique de l'éruption.
Bul. Soc. Fr. Derm. *1963-70, 5, 432-433.

BAZEX A., DUPRE A., BEC P., CHRISTOL B.
Séquelles cutanées et oculaires d'un syndrome de Lyell, (ou de Stevens Johnson).
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1966, 73, 2, 192.

BERTOYE A., VINCENT V., EVREUX J.C..
Le syndrome de Lyell à propos de 23 observations lyonnaises.
Med. Leg. 1968, 1, n°2, 183-189.

BEYER P., WASMER A., ALEXANDROVICIUS M., KORN R.
Syndrome de Lyell à propos d'une observation avec agranulocytose chez un enfant de 7 ans.
Arch.Fr.Ped. 1962, 19,5, 633-645.

BIRKE G., LILJE DAHL S.P., RAJKA G.
Lyell's syndrome, Metabolic and clinical results of a New form of treatment.
Acta Dermato. (Stockholm) 1971, 51, 199-209

BROCQ
Schéma des éruptions bulleuses. Le Pemphigus subaigu malin à bulles extensives et faits connexes.
Annales de Derm. 1919, 7, 449.

BROCQ,GOUDEROT, RABREAU, DESAUX.
Pemphigus subaigu malin a bulles extensives.
Bull. Soc. Fr. Derm. 1921, 2.

BUREAU Y., BARRIERE M., CHARPENTIER G.,
La névrose épidermique toxique (syndrome de Lyell) est elle due à une allergie médicamenteuse ?
Revue Fr. all. 1961, 1,3, 183-184.

BUREAU Y. et BARRIERE M.
Les difficultés de diagnostic des dermatoses subaigues
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1961, 68, 593-600.

CATTO G.V.D.
Toxic epidermal necrolysis, occuring on a child.
Brit. med. journ. 1959, 2, p. 544-545.

CHAPUIS J.L.
Toxic epidermal necrolysis (Lyell?) Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse (DEBRE ?).
Gaz. Med. Fr. 1965, 72, 2, 279-288.

CHASSAGNE P., DEVEAUX J.P.
Un accident grave de la chimiothérapie, notamment de la sulfamidothérapie à action prolongée : la nécrolyse épidermique aigue.
Thérapie 1966, 21 (1) 233-243.

CORRICIATI L. et FRIGGERI L.
Epidermolyse nécrosante aigue par sensibilisation à la pénicilline.
Minerva Derm. 1962, 4, 150-152.

DANIOU F.
Syndrome de Lyell. A propos d'une observation.
Thèse, Caen 1970.

DECROIX G.
Les manifestations oculaires du syndrome de Lyell.
Thèse, Lyon 1967.

DEBRE R., LAMY M., LAMOTTE M.
L'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse.
Press. Med. 71, 10, 509-512, 1963.

DEGOS R., GARNIER G., MALARME J., OSSIPOWSKI B.
Leucémie lympho monocytaire suraigue. Forme bulleuse et clivage épidermique généralisé.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1953,60, 419-420.

DEGOS R., GARNIER G., LAFAIX L.
Syndrome de Lyell.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1962, 69, 430-432.

DUPERRAT B., NOURY J.V., PRINGUET R.
Necrose épidermique diffuse et mortelle type Lyell. Test de Shelley positif à la furadaïne et au glucidoral.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1967, 74,4, 423-424.

GANDOLFO M.T.C.
Un cas de nécrolyse épidermique toxique chez un nouveau né.
Mém.Ped. 1968, 20,37, 1929-1934.

HADIDA E., SAYAG J., COULIER L., STURM M.
Syndrome de Lyell. Evolution mortelle.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1966, 73,4, 414-415.

HURIEZ C., DEMONS F., AGACHE S., BOMBART M.
Guérison par antibio-corticothérapie d'un syndrome de Lyell observé au cours d'une néphrose lipoïdique.
Bull. Soc. Fr. Derm.Syph. 1963,70,546-551.

KOBLENZER P.
Acute epidermal necrolysis (Ritter von Rittershain-Lyell) a clinicopathologic study.
Arch. of Derm. 1967, 95,6, 608-617.

LAMY M., LAMOTTE M.
Trois cas de toxidermie observée chez des enfants.
Bull. Med. Soc. Med. Hop. Paris 1942, 27, 28-29.

LANG R. et WALKER J.
An unusual bullous eruption.
S. African Med. J. 1956, 30, 97-98.

LAUGIER P., GISSEL BRECHT H., RISOLD J.P., GRAGEAUT.
Syndrome de Lyell.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1964, 71,1, 38-39.

LYELL A.
"Toxic epidermal necrolysis" an eruption ressembling scalding of the skin.
Brit. J. Derm. Nov 1956, 68, 11, 355-361.

LYELL A.
The etiology of toxic epidermal necrolysis XIIIe Congrès international de Dermatologie de Munich.
Tome II. Symposium 1967, 15, VIII, 1343-1344.

MARTIN-BEARE M.J.
Manifestations du Toxic epidermal necrolysis.
Rev. Med. Lyon 1963, 185-193.

MARTIN-BEARE J.
Nécrolyse épidermique toxique.
Arch. of Derm., 1962, 86-5, 638-653.

MARTIN-BEARE J.

Manifestations cliniques de la nécrose épidermique toxique.

Bull. Soc. Fr. Derm. 1964, 71, 2, 273-274.

MERKLEN F.P., GAUSTIN P.

Recherches virologiques dans un cas de nécrolyse ectodermique bulleuse.

Rev.Path.Comparée 1967, 67, 27-29.

MONTAGNANI A., ARGENZIANO G.

Le syndrome de Lyell.

Dermatologia, Napoli. 14, 257-290., 1963.

MONTASTIER R.

A propos d'un cas de nécrolyse ectodermique bulleuse (Syndrome de Lyell) et recherches sur son étiologie virale.

Thèse, Paris, 1964.

PAUFIQUE L., CHARLEUX J., LEQUIN M., MALTERREM.,SOURDELLE P.

Les signes oculaires au cours du syndrome de Lyell.

Soc. Ophtal. Lyon. 1965, 7-11.

PERS M.

Greffe cutanée dans un cas d'épidermolyse bulleuse.

Acta clin. Scand. 1965, 129, 3, 333-339.

PUISSANT A., CHERIF-CHEIK J.L., AITKENG, LAINE J.Y.

Syndrome de Lyell ou nécrose épidermique aigue.

Rev. Med. 1969, 303-317.

ROBINEAU M., BISSON M., LE PARCO J.L., MODAI I., DOMART A.

Syndromes de Lyell et de Stevens Johnson.

A propos de 4 observations, 1971,225, numéro spécial

Lyon Med. 113-119.

ROUSSELOT R., LABRAM. C.

Syndrome de Lyell. Guérison par antibio-corticothérapie.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1964, 71, 672-674.

SAINT-ANDRE P. BIOT J. VANHOVE R. SIGNORET.

Syndrome de Lyell, guérison avec persistance de vastes macules pigmentées sur tout le corps, redevenant erythémateuses après l'absorbtion d'optalidon.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1966, 73, 5, 537.

SAINT-MAURICE C.

Communication. Réunion de chirurgiens plasticiens consacrée aux brûlures.

Paris, Fev. 1973.

SAMUELS M.J., M.B., CH.B.

Toxic epidermal necrolysis a report of 42 cas.

Brit, J. Derm. 1967, 79, 12, 672-677.

SARAUX H.

Atteintes oculaires au cours du syndrome de Lyell.

A propos de 3 cas apparus après la prise de sulfamides.

Bul. Soc. Fr. Derm. Syph. Ophtal. Fr. 1965,65, 915-919.

SOLTERMANN W.

Necrolyse epidermique toxique.

Nouveau syndrome ou plutôt forme grave d'une allergodermie?

Derma-Basal. 1959, 118, 265-278.

SOUREIL, FRUHARD, SANDLER.

Syndrome de Lyell. Recherche de facteurs déclenchants.

Soc. Pr. d'Allergie séance du 21.5.1963.

STEVENS AM., JOHNSON FC.

A new eruptive fever associated children.

Amm. Journ. Dir.Child. 1922, 24-526.

TUBIANA R. ALCAY JR., HEWESTF, SAINT-MAURICE C.

Le traitement du syndrome de Lyell dans un centre de brûlés.

Mémoires Acad chirurgie. Janv. 1973, t.99, n°1.

VANKOS J., BORZA L.

A propos d'une affection dénommée "toxic epidermal necrolysis".

An Derm. Syph. Paris 1965, 92,2, 163.

VERDAEGUER, GARNUNG, LARRIBET.

Syndrome de Lyell et virus A.P.C.

J.M. Bordeaux 1964, 141, 395-404.

°°°

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-